



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

Desarrollo de formulaciones transdérmicas I.
Iontoforesis

Autor: Sara Colomina García

D.N.I.: 11864948 F

Tutor: Manuel Córdoba Díaz

Convocatoria: Junio 2016

RESUMEN

El estrato córneo de la piel representa una barrera efectiva ante la liberación tópica y transdérmica de moléculas y principios activos. Como consecuencia a principios del siglo XIX aparece la iontoforesis, que consiste en un método de transferencia molecular a través de la piel, mediante el empleo de corriente eléctrica de baja intensidad, gracias a mecanismos de electromigración y electro-ósmosis. Podemos encontrar sistemas iontoforéticos que facilitan la absorción de principios activos por vía tópica como en el uso de analgésicos para el dolor o terapias citotóxicas ante tumores, o bien como técnica de extracción de biomarcadores, los cuales nos ayudan al diagnóstico de patologías o anomalías. Dicha técnica ha demostrado ser beneficiosa frente a la difusión pasiva, así como múltiples aplicaciones terapéuticas. Además, es posible potenciar la penetración del principio activo mediante la combinación con otras técnicas como la electroporación o la sonoforesis. A lo largo de éste trabajo se muestran las tendencias encontradas acerca de iontoforesis en los últimos 6 años, con lo que se concluye en un mayor estudio del ámbito tumoral. No obstante, muestra ciertos inconvenientes que hacen que sea una técnica prometedora con utilización limitada.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

1. La piel

La piel es el mayor órgano del cuerpo. Su principal función es ofrecer una barrera de protección frente a agentes externos como alérgenos, microorganismos, agentes químicos o radiaciones, así como prevenir la pérdida de humedad y nutrientes⁽¹⁾. Asimismo, la piel presenta un papel fundamental en la homeostasis al regular la temperatura corporal y la presión sanguínea. A pesar de presentarse como un lugar ideal para la administración de compuestos terapéuticos, obteniendo efectos a nivel local o sistémico, supone una temible barrera ante su penetración generalmente cuando presentan carácter hidrófilo y/o se encuentran en forma ionizada, siendo fundamental conocer la estructura de la piel para poder diseñar sistemas capaces de lograr una mayor perfusión a través de la misma.

La piel humana está compuesta por cuatro regiones principales: El estrato córneo o capa más externa, la epidermis, la capa media o dermis y los tejidos subcutáneos más internos. Igualmente cabe destacar la presencia de folículos pilosos y glándulas sudoríparas. Prestando mayor atención al estrato córneo, éste consta de un grosor aproximado de 10-15 μm ⁽¹⁾ y de bajo nivel de hidratación, necesario para mantener la elasticidad e integridad de la piel. Su estructura se describe como un muro formado por 15-20 capas

de firmes células⁽¹⁾, distinguidas como corneocitos, dispuestas en una matriz lipídica intercelular perfectamente ordenada.

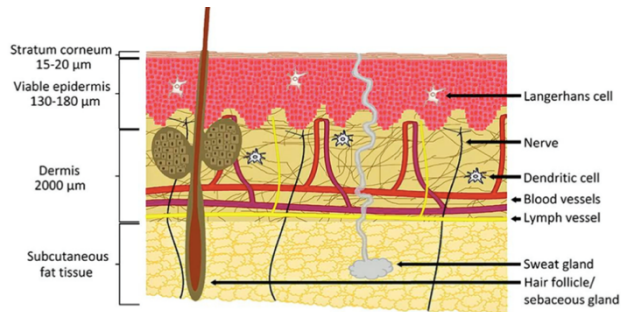


Fig 1. Anatomía de la piel⁽¹⁾.

2. Administración de fármacos a través de la piel

Las rutas convencionales de administración de medicamentos, tales como la vía oral o parenteral, muestran muchas limitaciones como pueden ser la baja biodisponibilidad del fármaco debido a una rápida degradación en el estómago o al efecto de primer paso hepático, u otras como la naturaleza invasiva de las inyecciones que provoca dolor en el paciente y por tanto complica la adherencia al tratamiento, además de la necesidad de implicación de un especialista. Todos estos inconvenientes son superados gracias a sistemas de liberación transdérmica que administran el fármaco a velocidad constante y controlada hacia la circulación sistémica, proporcionando concentraciones suficientes para asegurar la eficacia terapéutica durante un periodo de tiempo⁽²⁾. Sin embargo bajo circunstancias normales en las que la capa del estrato córneo permanece intacta, la difusión pasiva estará limitada al paso exclusivo de moléculas de bajo peso molecular, carácter neutro y lipófilo. Será entonces cuando se estudien diferentes técnicas activas que mejoren su paso, pudiendo ser técnicas químicas mediante potenciadores químicos o bien físicas como iontoforesis, electroporación, sonoforesis o microagujas. Así aumentamos la variedad de medicamentos que puedan ser liberados de manera efectiva a través de la piel.

3. Iontoforesis

La palabra iontoforesis es derivada del griego *ionto* traducido como ión y *foresis* como transferencia. Se trata de un proceso que permite una mejor penetración de la molécula ionizada a través o en el propio tejido, mediante la aplicación de una ligera cantidad de corriente eléctrica fisiológicamente aceptable ($\leq 0,5 \text{ mA/cm}^2$). Se basa en el principio general de que las cargas iguales se repelen, por tanto el medicamento al estar colocado en el electrodo de igual carga, sufre un impulso por repulsión electrostática que lo envía a la profundidad de las capas de la piel⁽²⁾. Su aplicación clínica se remonta a la antigüedad

de la edad de oro de la civilización griega, posiblemente llevado a cabo por Pivati a finales del siglo XVIII, siendo a principios del siglo XX cuando Leduc formuló las leyes que lo postulan⁽²⁾, mediante la administración de ácido salicílico para alivio del dolor y aceleración de la cicatrización⁽³⁾.

La técnica facilita el transporte de moléculas polares e ionizadas siendo un éxito la administración transdérmica de terapias que implican desde moléculas de bajo peso molecular, hasta péptidos y proteínas⁽⁴⁾. El uso de la técnica tiene como objetivo principal, proporcionar una concentración local adecuada para cumplir con un efecto terapéutico buscado, reduciendo así los posibles efectos secundarios que puede desencadenar la vía parenteral⁽⁵⁾.

3.1 Mecanismo de acción

La técnica iontoforética anódica (IA) se describe como un proceso en el que el compartimento con carga positiva (ánodo) repelerá un producto químico cargado de igual manera que se presenta disuelto en el electrolito que rodea a dicho ánodo, y por tanto en forma iónica, mientras que en la iontoforesis catódica (IC) el proceso ocurrirá en el compartimento con carga negativa (cátodo). En presencia de un campo eléctrico surgen el movimiento de electromigración y electroósmosis, provocando que el principio activo se traslade por el estrato córneo hacia el cátodo, colocado en otra parte del cuerpo. El mecanismo consiste en la salida de corriente eléctrica a partir de la fuente de alimentación, que desprende el flujo eléctrico necesario al compartimento activo donde se transformará en flujo iónico y atravesará la piel hacia el electrodo de retorno, recuperándose la corriente eléctrica completando el circuito.

El proceso de electromigración consiste en el movimiento ordenado de iones a través de una membrana (la piel) bajo la influencia directa de la corriente eléctrica.

Mientras que el proceso de electroósmosis consiste en la cantidad de volumen de muestra capaz de atravesar las capas de la piel al ser inducida por el flujo de corriente (Fig 2)⁽³⁾.

Puesto que la piel presenta un punto isoeléctrico de 4-4,5 y a un pH fisiológico de 7 se encuentra cargada negativamente, se comportará como una membrana de intercambio catiónico selectivo⁽⁵⁾, viéndose particularmente facilitado el paso de fármacos que producen iones con carga positiva, al permitirse con mayor viabilidad el paso de cationes a través de la piel hacia el estrato córneo⁽⁶⁾.

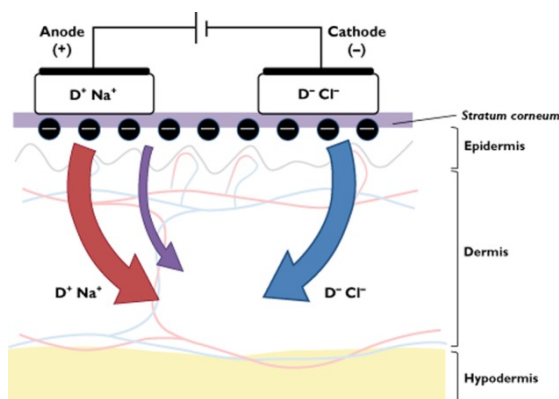


Fig 2. Movimientos de electromigración representado por flecha roja y azul, y electroósmosis por flecha morada⁽³⁾.

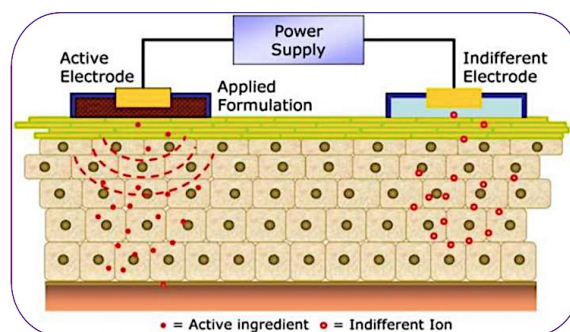


Fig 3. Representación del dispositivo iontoforético actuando en la piel⁽⁷⁾.

De igual manera, también se ha descrito la **iontoforesis inversa**. Este mecanismo permite conocer el nivel de biomoléculas presentes en el interior del organismo mediante la extracción de las mismas, siendo útil para el diagnóstico de diversas patologías o monitorización terapéutica con el fin de eludir la incertidumbre de dosis de fármaco administrado en relación con la respuesta producida^(8,9,10).

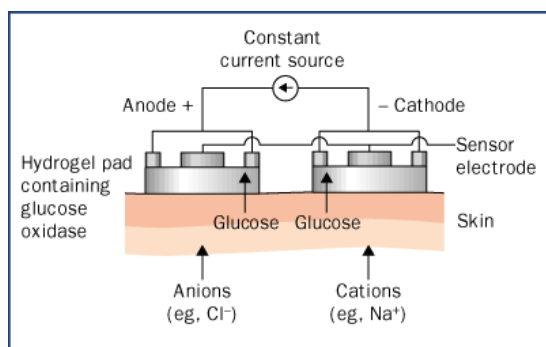


Fig 4. Técnica iontoforesis inversa⁽²⁾.

3.2 Dispositivos de aplicación

El dispositivo iontoforético consta de dos compartimentos en los que se dispone el cátodo con carga negativa y el ánodo con carga positiva, también denominados electrodo activo, en el cual colocamos la solución del p.a., y electrodo de retorno, hacia el cual se dirigen los iones del fármaco completando el circuito eléctrico^(2b), unidos por un microprocesador junto con la fuente de alimentación⁽⁴⁾.

Podemos encontrar dispositivos recargables, que se colocan en la piel de manera similar a los parches transdérmicos de difusión pasiva tradicional; o un segundo tipo, el parche desechable de único uso unido a un aparato que puede ser reutilizado, el cual se encuentra incorporado a la fuente de alimentación y diversos componentes electrónicos⁽⁵⁾.

Por otro lado el electrodo de retorno puede ser agarrado por el paciente o colocado en cualquier lugar del cuerpo⁽⁵⁾.

3.3 Criterios a cumplir por el fármaco para ser administrado mediante iontoforesis⁽²⁾:

- Su dosis diaria debe ser del orden de mg, y la concentración terapéutica efectiva de ng/ml por el tamaño del dispositivo.
- Tanto la vida media, el tamaño molecular como el punto de fusión del fármaco deben ser relativamente bajos, facilitando en el último caso que actúe a t^a corporal.
- La forma farmacéutica no debe contener excipientes vesicantes o tóxicos.
- Serán candidatos aquellos p.a. con baja biodisponibilidad, debido a degradación en el tracto GI, inactivación por efecto de primer paso hepático, o bien por presentar problemas de absorción o interacciones fármaco-alimento asociados con la administración por vía oral.

3.4 Factores que afectan a la iontoforesis⁽⁷⁾

Existen una serie de elementos que pueden modificar la efectividad del proceso.

- **Factores operativos:**

- Relacionados con la composición de la formulación.
 - Concentración del p.a. , ya que a mayor concentración mayor será el paso a través de la piel aunque llegado un nivel de meseta no se observa ningún aumento adicional en el flujo. Esto puede explicarse por la saturación del dispositivo iontoforético.
 - pH de la solución donadora, determinante en la capacidad de ionización del fármaco así como importante por mantener un pH seguro y tolerable por el paciente.
 - Fuerza iónica.
 - Presencia de iones competitivos en la solución del electrodo activo, que pueden ser producidos por el proceso de electrolisis del agua en los electrodos. Como solución, se ha sugerido la adición de un sistema tamponado en el electrodo, pero se debería conseguir que fuese inmóvil no liberándose en el transporte iontoforético ya que podría competir con el paso del p.a.⁽⁷⁾.

- **Propiedades físico-químicas del p.a.**
 - Tamaño y peso molecular. Cuanto menores sean estos parámetros más fácil será el transporte.
 - Carga de la molécula. Es necesario que la molécula se ionice.
 - Polaridad. El paso de moléculas lipófilas se verá favorecido.
 - La forma de sal iónica del p.a. Se ha visto como diferentes formas presentan diferentes conductividades específicas, permitiendo saber qué fármacos son idóneos para la administración iontoforética.
- **Condiciones experimentales.**
 - La intensidad de corriente eléctrica y su duración. Debido posiblemente a cambios en la permeabilidad de la piel, a mayor intensidad y duración mayor es el flujo de fármaco, aunque esto también depende de la sensibilidad y tolerancia del paciente.
 - La estabilidad del fármaco durante el proceso. Evitando que sufra procesos de reducción u oxidación los cuales darían lugar a subcompuestos que podrían competir en el flujo de paso de fármaco además de disminuir la cantidad de fármaco disponible.
 - El tipo de matriz que contiene al fármaco, ya que por su viscosidad, material de carga eléctrica y/o porosidades, la capacidad de migración del fármaco puede verse disminuida.
 - La densidad de corriente suministrada debiendo ser lo suficientemente alta como para permitir una velocidad de entrega del fármaco adecuada, ahora bien, sin desencadenar posibles efectos no deseados o nocivos para la piel, así como manteniendo una estabilidad química del fármaco y una relación cuantitativa entre flujo y corriente aplicada.
- **Factores biológicos:**
 - Los factores anatómicos de cada paciente. Son capaces de modificar la profundidad de penetración por el grosor del estrato córneo, la presencia de tejido adiposo subcutáneo, el tamaño de músculo esquelético.
 - Variabilidad intra e interindividual. Como se ha observado en diferentes estudios in vivo e in vitro, pueden existir diferencias entre especies.
 - Condición de la piel, que ha de ser una piel sana e hidratada.

- Flujo sanguíneo local, que varía las condiciones de absorción del p.a., aumentado en caso de mayor flujo sanguíneo, pudiendo originar una factible sobredosificación que comprometa la salud del paciente.
- pH de la piel. Puede modificar la absorción de los medicamentos.

3.5 Ventajas descritas de la técnica iontoforética⁽⁷⁾:

- i. Se trata de una técnica sencilla, cómoda, no invasiva e indolora que evita el incumplimiento o falta de adherencia al tratamiento por parte del paciente.
- ii. Permite administrar cantidades menores de fármaco y así evitar la presencia de efectos adversos ocasionados por altas concentraciones plasmáticas.
- iii. Permite el paso de moléculas ionizadas con bajo índice de difusión a través de la piel, al verse favorecido por el suministro de corriente eléctrica.
- iv. Evita la posibilidad de sobre/infradosificación por permitir liberación gradual o prolongada y programada del fármaco, manteniendo niveles plasmáticos constantes obteniendo así un buen perfil de seguridad.
- v. Permite una interrupción inmediata de la administración del fármaco gracias a la fácil retirada del dispositivo de la superficie corporal.
- vi. Posible autoadministración del paciente sin necesitar personal especializado.
- vii. Posible liberación simultánea de p.a., mejorando así la pauta de dosificación⁽⁴⁾.
- viii. Puede ser útil tanto en la administración de fármacos con propósito de efecto local como sistémico.

3.6 Inconvenientes descritos de la técnica iontoforética⁽⁷⁾:

- i. Existen numerosas diferencias entre diferentes especies, grupos de pacientes, regiones del cuerpo, edades, origen étnico.
- ii. Una excesiva duración e intensidad de corriente eléctrica puede provocar múltiples efectos no deseados como contracciones musculares o espasmos, irritación en la piel, quemaduras.
- iii. Irritación en la piel por una posible electrolisis que sufren las moléculas de agua en el electrodo, cuando su composición es carbono o platino, provocando un cambio en el pH resultando un problema en la piel así como una posible disminución de liberación del fármaco debido a la formación de iones competitivos (H^+/OH^-)⁽⁵⁾.
- iv. Necesidad de una concentración suficiente de fármaco en forma ionizada para poder llevar a cabo la administración iontoforética.

- v. Aunque la iontoforesis ha permitido alcanzar un aumento significativo en absorción transdérmica de muchos fármacos, no ha sido posible mostrar un aumento de permeabilidad al paso de moléculas como insulina.
- vi. Se trata de un mecanismo un tanto costoso.
- vii. No podrá ser empleada en pacientes con válvulas cardíacas eléctricas al poder interferir con las mismas.

OBJETIVO

El objetivo global de éste trabajo consiste en realizar un análisis acerca de las últimas tendencias de la iontoforesis como técnica de elección en la mejora de penetración transdérmica de fármacos, así como de la extracción de biomarcadores presentes en el organismo. Se llevo a cabo mediante el estudio del proceso evolutivo en los últimos 6 años (desde el año 2010 hasta la actualidad) de dicha técnica.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de diversos artículos publicados en los últimos 6 años. Con el fin de realizar dicha revisión, se efectuó una búsqueda rigurosa de artículos redactados en lengua inglesa y española en la base de datos de Pubmed, Google Académico y Science Direct-Elsevier, además del consorcio al que se encuentra adherido la Universidad Complutense de Madrid, introduciendo como palabras clave *iontophoresis*, *iontophoretic transdermal*, *physical therapy*, *reverse iontophoresis*, *patent*, *sonophoresis*, *electroporation*, *microneedles*. Así mismo, se consultaron diferentes textos on-line de liberación de p.a. por vía transdérmica aplicando iontoforesis. La información analizada se estructuró en base al principio activo o grupo terapéutico descrito, mecanismo de liberación del fármaco y fecha de publicación.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una vez realizada la revisión bibliográfica, se clasifican los resultados obtenidos en función de la actividad desarrollada por el sistema iontoforético, así como el grupo terapéutico o principio activo que da lugar al efecto clínico buscado.

1. Liberación transdérmica de p.a.

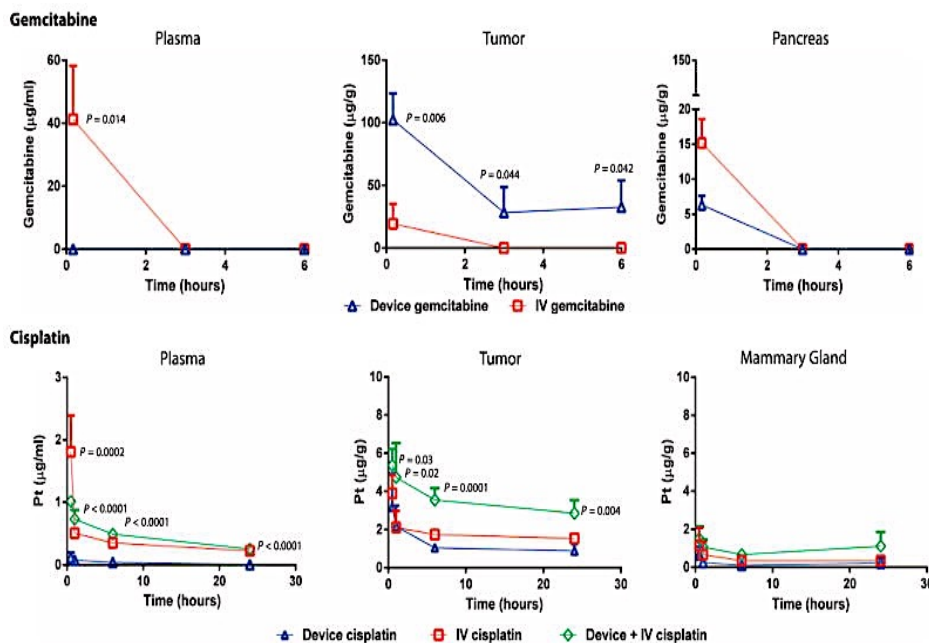
Antieméticos. Se llevó a cabo un estudio in vitro e in vivo, en el que se demostró la efectividad del transporte iontoforético simultáneo de Metoclopramida (MCL), Granisetron (GST) y Dexametasona (DEX-P) para el tratamiento de la emesis inducida

por quimioterapia. Dicho tratamiento presenta cierto grado de complejidad ya que la quimioterapia estimula receptores localizados en diferentes lugares (trigémino, tracto gastrointestinal), debiendo administrar diversos fármacos que alcancen dichas dianas terapéuticas. Se observó como una mayor hidrofilia en la superficie de la molécula, fue beneficioso para la transferencia del p.a. (MCL), por una mayor movilidad eléctrica. A su vez la liberación de DEX-P sufrió interferencias por la presencia de iones Na^+ en el compartimento receptor, concentrando una menor cantidad de fármaco en la piel. Como resultado, ya que el transporte iontoforético depende del movimiento directo de los iones, es posible la co-iontoforesis tipo IA de GST y MCL junto con IC de DEX-P durante 12h, suministrando niveles terapéuticos eficaces⁽⁴⁾.

Analgésicos. Estudios in vivo e in vitro han demostrado una liberación controlada de fármacos como tramadol (TR) y fentanilo (FE) gracias al uso de iontoforesis, pero cabe destacar una cierta controversia. Esto es debido a que por un lado han presentado ventajas, entre las que destacan la ausencia de diferencias entre especies (cerdo, ratón), su sencillez y la fácil adherencia (frente a la inyección), además de poder controlar los posibles abusos y adicciones asociados al TR, al evitar picos de concentración por tener una liberación prolongada y controlada⁽¹¹⁾. Pero por otro lado, la administración de FE mediante ésta técnica, para tratar el dolor postoperatorio de moderado a grave, paso de estar aprobada en 2006 a suspender su autorización en 2009. El motivo de retirada fue la mayor falta de adherencia que presentaron los pacientes por una inadecuada analgesia en el caso de iontoforesis de FE con respecto a morfina i.v., a pesar de tener resultados de eficacia similares⁽³⁾. Por todo ello, para TR será una buena alternativa en enfermos crónicos⁽¹¹⁾, mientras que para FE no habrá tenido futuro el uso de la técnica.

Antivirales. Tras la realización de un estudio in vivo basado en aplicación iontoforética de Aciclovir 5% durante 10 min, se pudieron observar cantidades del medicamento bajo el estrato córneo, hasta cuatro veces mayor que las encontradas tras realizar estudios in vivo de difusión pasiva del mismo⁽¹²⁾. Pasadas 24h, el fármaco habría migrado hacia circulación sistémica ofreciendo resultados clínicos a nivel sistémico.

Terapias citotóxicas contra el cáncer. Es necesario mejorar el control local de fármacos anticancerosos (Gemcitabina, Cisplatino, Doxorubicina^(13,14)) ya que son muy tóxicos a nivel sistémico, como es el caso de Folfirinox® que presenta utilidad limitada⁽¹⁵⁾. Además al tratarse de tumores sólidos, su difusión hacia la diana terapéutica puede verse dificultada por tratarse de un entorno estromal denso con elevada presión de fluido intersticial. Por todo ello se presentó la posibilidad de aplicar iontoforesis para dirigir y concentrar el fármaco en el lugar de acción, aplicándose como complemento a la liberación i.v. de fármacos.



Gráfica 5. Representación de transferencia de Gemcitabina y Cisplatino a nivel de plasma, tumor sólido y alrededores del tumor (páncreas o glándula mamaria) con el paso del tiempo⁽¹⁶⁾.

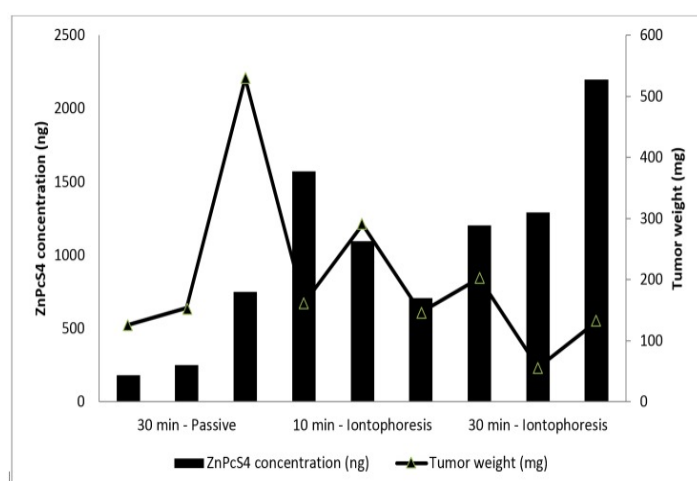
Se escogieron modelos de ratón ortotópico y modelos caninos que presentan cáncer de páncreas o mama. Tras un estudio in vivo, el dispositivo utilizado que fue implantado mediante cirugía, mantuvo niveles de liberación de fármaco constantes, así como una presión constante. Las concentraciones de fármaco más elevadas en la zona del tumor pero más reducidas a nivel sistémico, fueron obtenidas bajo la aplicación de corriente 2mA en el caso de Gemcitabina y de 1mA en caso de Cisplatino. Se comparó la administración de dichos fármacos por vía i.v., iontoforesis y la combinación de ambos métodos, para lo que se lograron mejores resultados cuando se aplicó la combinación de ambas técnicas al conseguir valores altos en el tumor (gráfica 5).

Igualmente se analizó el cambio experimentado en el tamaño tumoral, mostrando un mejor resultado en los modelos tratados con fármaco citotóxico por vía i.v. y técnica iontoforética⁽¹⁶⁾. La coadministración de terapia sistémica, iontoforética y radioterapia demostró una inhibición significativa del crecimiento tumoral y una mejor supervivencia.

El dispositivo iontoforético se presenta como un complemento de la cirugía, ampliamente utilizada como elección ante la presencia de tumores sólidos⁽¹⁶⁾.

Otro estudio realizado in vitro sobre la mucosa porcina, mostró la viabilidad del uso de iontoforesis bucal ante la entrega simultánea de agentes quimioterápicos con el fin de desarrollar un nuevo enfoque para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello⁽¹⁵⁾.

La terapia fotodinámica tópica sobre células escamosas también se ve apoyada por la iontoforesis, ya que facilita la penetración tópica del agente fotosensibilizador utilizado para provocar la fotooxidación y destrucción de células cancerosas^(17,18). Gracias a la técnica, la liberación del agente será dirigida hacia el sitio de acción evitando así problemas de efectos secundarios sistémicos, al igual que una disminución del tamaño de tumor incrementada (gráfica 6).



Gráfica 6. Relación que existe entre la masa del tumor y la concentración acumulada del agente fotosensibilizador⁽¹⁷⁾.

Como conclusión, la asociación de técnicas como quimioterapia o radioterapia junto con administración iontoforética lograron obtener mejores resultados ante el desarrollo del tumor, al ser capaz de superar gradientes de flujo y presión. El suministro local de quimioterapias podría tener un impacto revolucionario en el tratamiento del cáncer por la maximización del efecto en el sitio diana y disminución de efectos tóxicos provocados fuera del mismo. Sin embargo no es fácil conseguir esto. El dispositivo podría extenderse a la entrega de una multiplicidad de medicamentos para mejorar la resección del tumor primario, preservar la función del órgano, y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Vacuna contra el cáncer de piel. Se confía que la vacunación contra el cáncer mediante la administración de Ag procedentes del propio tumor, sea eficaz como tratamiento al inducir una respuesta inmune contra un tumor específico. La iontoforesis como técnica no invasiva y efectiva será útil, acumulando las cantidades necesarias de Ag en las células tumorales. La supresión total del crecimiento tumoral fue difícil, pero si se mostraron buenos resultados en la combinación de iontoforesis junto con nanogel-peptido Ag⁽¹⁹⁾.

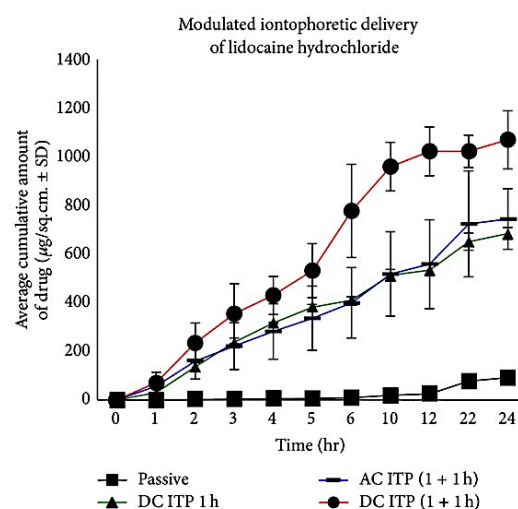
Corticoides. Al igual que la piel, la esclera del ojo humano soporta un balance neto de carga negativo bajo condiciones de pH fisiológico, haciendo que los principios de transporte iontoforético sean similares en ambos casos. Para las terapias oculares, como es el caso del ojo seco⁽²⁰⁾, se buscan métodos no invasivos que permitan la llegada del p.a. al lugar de acción, que a veces se complica hasta la parte posterior del ojo, además de ser capaces de mantener concentraciones constantes. Debido a la polaridad de la dexametasona, los estudios realizados han mostrado mejores resultados cuando se aplica iontoforesis anódica⁽²¹⁾. Igualmente dispositivos iontoforéticos como EyeGate® II System o Visulex™ System han sido utilizados para fines transcorneales⁽⁵⁾, además de diferentes patentes⁽²²⁾.

Anestésicos. Tras los estudios efectuados con este grupo terapéutico, aparece por primera vez el concepto de corriente alterna (CA) aplicado en iontoforesis. El empleo de corriente continua (CC) muestra mejores resultados de fármaco en el lugar de acción (gráfica 7), pero mayor probabilidad de aparición de efectos no deseados. Por ello se estudiará cuál de los dos tipos de corrientes eléctricas será el adecuado en cada caso^(23,24).

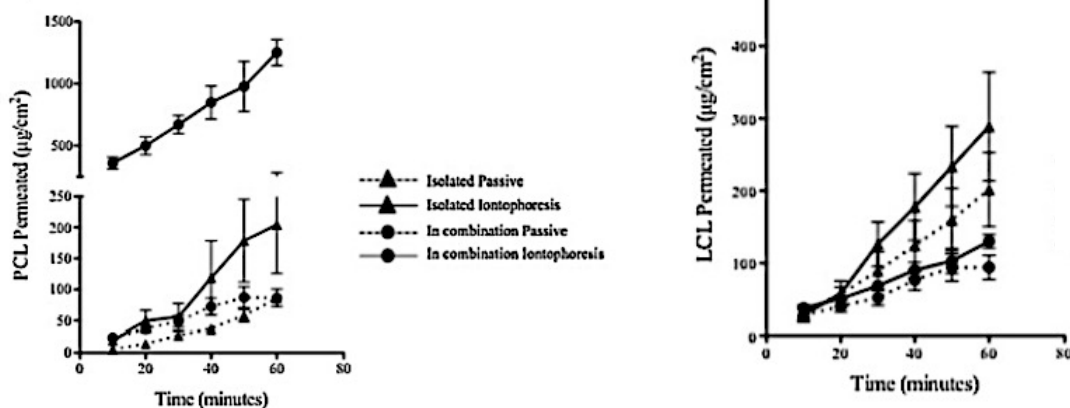
En cuanto a la aplicación de anestésicos locales en odontología, se ha visto como mediante iontoforesis se consigue una mejor penetración en el tejido, una rápida inducción y una mayor duración del efecto analgésico.

Para lograr un mejor rendimiento se asociaron lidocaína y prilocaína, pudiendo observarse como a pH 7 la permeación de ambos p.a. fue mejorada (gráfica 8).

Por otro lado, la IA facilita la liberación transdérmica de naloxona, antagonista competitivo no específico de los receptores opioides utilizado para tratar la depresión respiratoria producida por sobredosis de los mismos. Se determinó una relación directa entre la intensidad de corriente aplicada y el flujo de naloxona capaz de atravesar la barrera de la piel⁽²⁶⁾.



Gráfica 7. Relación de cantidad de fármaco acumulado en estrato córneo al administrar CC o CA⁽²³⁾.



Gráfica 8. Permeación de Lidocaína y Prilocaina con el paso del tiempo en diferentes situaciones⁽²⁵⁾.

Cabe destacar la presencia de una patente estadounidense para el uso de lidocaína junto con adrenalina⁽²⁷⁾.

Antianginoso, antihipertensivo. Se está ampliando el campo de la investigación en los medicamentos empleados en afecciones cardiovasculares, destacando el desarrollo transdérmico y la iontoforesis. Los resultados descritos para pacientes crónicos tuvieron cierta controversia, ya que fármacos como el atenolol con carácter hidrófilo, cumplía con los criterios requeridos para ser un buen candidato, pero el estudio reveló efectos dispares. El captopril en cambio, tras estudios in vivo obtuvo resultados claramente beneficiosos con respecto a la difusión pasiva⁽²⁸⁾.

Antiinflamatorios esteroideos. Se realizó un estudio in vitro en el que se compararon los fármacos AAS, ibuprofeno (IB) e indometacina (IN), con diferentes propiedades fisicoquímicas. Los resultados mostraron una menor cantidad de IN permeabilizada que lo que ocurría con el resto, que se puede explicar por el bajo valor de log P que presenta el fármaco. Gracias a la fuerte ionización del AAS, el flujo del mismo mediante el uso de iontoforesis se vio favorecido así como su efecto terapéutico. En el caso de moléculas de pequeño tamaño, como las citadas, se pudo observar una gran mejora de penetración con respecto a la difusión pasiva, pero esto estuvo limitado al proponer liberar moléculas de mayor tamaño⁽²⁹⁾.

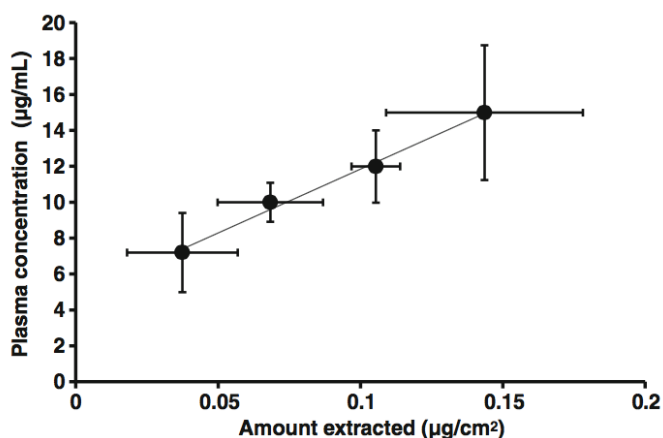
Antimigrañosos. El almotriptán ha resultado ser el triptán con mejores resultados ante el dolor migrañoso así como menor rango de efectos no deseados. Se trata de una molécula lipófila, de Pm medio con un pKa de 8.77, lo que provoca su ionización en la piel. Durante el estudio in vitro, se aplicaron diversas densidades de corriente, aumentando

significativamente el flujo de fármaco liberado con respecto a la difusión pasiva. A pesar de esto, se deben realizar más estudios in vivo que lo respalden⁽³⁰⁾.

Otros. Existen estudios que muestran la eficacia de la técnica iontoforética en tratamiento de hiperhidrosis palmo-plantar, disminuyendo la sudoración de los pacientes después de una semana de exposición ante cloruro de aluminio⁽³¹⁾. Asimismo, la iontoforesis se utiliza en casos cosméticos o patológicos de fotoenvejecimiento de la piel aplicando ácido ascórbico mediante iontoforesis viéndose aumentado el efecto fotoprotector⁽³²⁾.

2. Iontoforesis inversa (IR)

Antiepilépticos. La gabapentina es uno de los agentes antiepilépticos de nueva generación utilizado para el tratamiento de crisis epilépticas. Para tener un resultado eficaz es necesario que las concentraciones en plasma se mantengan más o menos constantes. Éste fármaco es un buen candidato para la IR por sus características de bajo Pm, ionización a pH fisiológico, hidrofilia y baja unión a proteínas plasmáticas. Tras la realización de un estudio in vivo (ratas) aplicando diferentes intensidades de corriente, se observó una mayor extracción de molécula a mayor intensidad aplicada, mejores resultados durante una extracción de corta duración, así como que a mayor cantidad de gabapentina en sangre, mejor será la eficacia de extracción, aunque aún mostrando niveles muy por debajo del rango terapéutico también se extrajeron valores significativos de gabapentina (gráfica 9). Por tanto, se trata de una técnica analítica sensible propuesta como alternativa viable no invasiva⁽³³⁾.



Gráfica 9. Correlación entre la [gabapentina] en plasma y la cantidad de la misma extraída mediante IR en diferentes intervalos de tiempo⁽³³⁾.

Niveles de K⁺. En pacientes con insuficiencia renal crónica, una defectuosa homeostasis de K⁺ provoca que se eleven los niveles de éste ion dando lugar a hiperpotasemias que desencadenan complicaciones graves. Por ello es fundamental mantener controlados los niveles de K⁺. Tras el estudio llevado a cabo, el flujo de K⁺ extraído durante IR fue menor a medida que pasaba el tiempo, requiriendo al menos 2h para que el K⁺ subcutáneo fuese

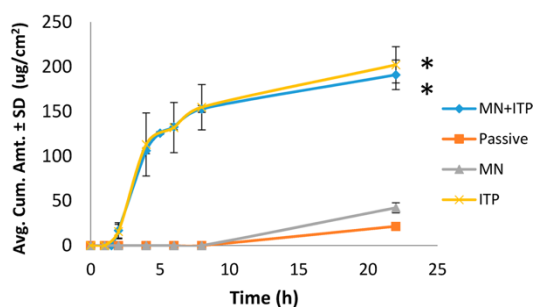
eliminado. La resistencia que opone la piel se ve disminuida cuando se aplica la corriente, ya que favorece la permeabilidad de la piel y el consiguiente movimiento de los iones⁽³⁴⁾. Urea, Homocisteína. Niveles elevados de urea y homocisteína en sangre dan lugar a un mayor riesgo de sufrir fallo renal o cardíaco en cada caso. Se utilizó un modelo in vitro en el que se estudió la posible extracción simultánea de ambas moléculas, destacando la mayor extracción ante la aplicación de CA durante 60s ya que supera el efecto de polarización de la piel provocado por la CC⁽³⁵⁾.

3. Combinación de técnicas físicas

La iontoforesis también se puede combinar con otras técnicas para potenciar la penetración de la piel. Destaca la **electroporación**, lo que implica la aplicación de alta tensión (>100 V) mediante impulsos de corta duración para aumentar la permeabilidad a través de la piel previo a la iontoforesis^(2,36,37). Da lugar a la formación de poros acuosos en las bicapas de lípidos del estrato corneo. Presenta inconvenientes por no entregar la cantidad suficiente de fármaco y provocar la muerte celular en exposiciones de alta potencia. Se ha estudiado junto con la iontoforesis favoreciendo el paso de moléculas como insulina, 5-fluoracilo⁽³⁸⁾, así como la extracción de ácido úrico en sangre y orina⁽³⁹⁾. Niveles de otros biomarcadores como osteopontina (cáncer de ovario), antígeno PSA (cáncer de próstata), han sido valorados mediante la combinación de estas técnicas, por su Pm elevado. A pesar de ello los niveles recogidos fueron menores a los extraídos mediante análisis de sangre, no siendo una técnica viable⁽⁸⁾.

El método de **sonoforesis** consiste en el uso de ondas de ultrasonido para mejorar la penetración del fármaco a través de propiedades de calentamiento. Su eficacia se reduce cuando se interrumpe la circulación en la zona, ya que su mecanismo de acción depende de la vasodilatación y el aumento del metabolismo local. Con el fin de maximizar su eficacia clínica, la piel debe estar adecuadamente hidratada, precalentada y depilada. Si aplicamos ultrasonido previo a iontoforesis, mejoramos la penetración percutánea de los p.a.^(40,38).

Por último, el uso de **microagujas transdérmicas** se basa en ubicar los p.a. en la epidermis viable desde donde difunden más fácilmente hacia la dermis. El inconveniente reside en la alteración que sufre la permeabilidad de la piel al ejercer tensión mecánica, además de la modificación en coeficientes de difusión de las moléculas por la presión hidrostática generada en la zona^(1,38).



Gráfica 10. Cantidad de glicopirrolato capaz de atravesar la piel con el paso del tiempo, utilizando diferentes técnicas físicas y difusión pasiva⁽⁴¹⁾.

Tras un estudio realizado se ha visto como la asociación con iontoforesis no supuso una mejora significativa en la liberación de glicopirrolato (gráfica 10), utilizado para el tratamiento de las secreciones excesivas, lo cual se puede explicar por la pequeña área superficial de la piel que abarcan las microagujas. El factor determinante del efecto sinérgico de ambas técnicas parece depender de las propiedades del fármaco⁽⁴¹⁾.

CONCLUSIONES

En la actualidad, la investigación farmacéutica se centra en el desarrollo de mejores vías de administración de los medicamentos existentes. En este contexto, la administración transdérmica ha generado mucho interés, describiéndose como “el sistema de liberación del futuro”⁽²⁾. La iontoforesis está ganando gran popularidad, ya que proporciona un medio no invasivo y una adecuada administración sistémica de fármacos con baja biodisponibilidad, vida media y necesidad de múltiples dosis. Destaca el interés en los últimos años por las terapias citostáticas mediante iontoforesis.

Se ha tratado de estudiar la evolución de la Tecnología Farmacéutica en este campo en los últimos 6 años, revelando una mayor investigación de terapias anticancerosas e iontoforesis inversa en el último año. A pesar de los numerosos estudios realizados, es necesario seguir explorando este novedoso campo con el fin de aprovechar sus ventajas en mayor medida a nivel clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alkilani AZ, McCrudden MT, Donnelly
2. RF. Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum. *Pharmaceutics*. 2015; 7 (4): 438-70.
3. Dhote V, Bhatnagar P, Mishra PK, Mahajan SC, Mishra DK. Iontophoresis: A Potential Emergence of a Transdermal Drug Delivery. *Scientia Pharmaceutica*. 2012; 80 (1): 1-28.

4. Roustit M, Blaise S, Cracowski JL. Trials and tribulations of skin iontophoresis in therapeutics. *British journal of clinical pharmacology*. 2014; 77 (1): 63-71.
5. Cazares-Delgadillo J, Ganem-Rondero A, Merino V, Kalia YN. Controlled transdermal iontophoresis for poly-pharmacotherapy: Simultaneous delivery of granisetron, metoclopramide and dexamethasone sodium phosphate in vitro and in vivo. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2016; 85: 31-8.
6. AJ Domb, W Khan. Focal controlled drug delivery. Springer US. 2014
7. Ghosh B, Iyer D, Nair AB, Sree HN. Prospects of iontophoresis in cardiovascular drug delivery. *J Basic Clin Pharm*. 2012; 4 (1): 25-30.
8. Verma, M. An Injection without the Needle: Iontophoresis. *Journal Of Biomedical And Pharmaceutical Research*. 2013; 2(2).
9. Ching CT, Fu LS, Sun TP, Hsu TH, Chang KM. Use of electroporation and reverse iontophoresis for extraction of transdermal multibiomarkers. *Int J Nanomedicine*. 2012; 7: 885-94.
10. Nair AB, Kumria R, Al-Dhubiab BE, Attimarad M, Harsha S. Noninvasive sampling of gabapentin by reverse iontophoresis. *Pharm Res*. 2015; 32 (4): 1417-24.
11. Varadharaj EK, Jampana N. Effect of potassium present in stratum corneum during non-invasive measurement of potassium in human subjects using reverse iontophoresis. *Skin Res Technol*. 2016; 22 (1): 89-97.
12. Takasuga S, Yamamoto R, Mafune S, Sutoh C, Kominami K, Yoshida Y et al. In-vitro and in-vivo transdermal iontophoretic delivery of tramadol, a centrally acting analgesic. *J Pharm Pharmacol*. 2011; 63 (11): 1437-45.
13. Siddoju S, Sachdeva V, Friden PM, Yu YY, Banga AK. Acyclovir skin depot characterization following in vivo iontophoretic delivery. *Skin Res Technol*. 2011; 17 (2): 234–244.
14. Huber LA, Pereira TA, Ramos DN, Rezende LC, Emery FS et al. Topical Skin Cancer Therapy Using Doxorubicin-Loaded Cationic Lipid Nanoparticles and Iontophoresis. *J Biomed Nanotechnol*. 2015; 11 (11): 1975-88.
15. Taveira SF, De Santana DC, Araujo LM, Marquele-Oliveira F, Nomizo A et al. Effect of iontophoresis on topical delivery of doxorubicin-loaded solid lipid nanoparticles. *J Biomed Nanotechnol*. 2014; 10 (7): 1382-90.
16. Gratieri T, Kalia YN. Targeted local simultaneous iontophoresis of chemotherapeutics for topical therapy of head and neck cancers. *Int J Pharm*. 2014; 460 (1-2): 24-7.

17. Byrne JD, Jajja MR, O'Neill AT, Bickford LR, Keeler AW et al. Local iontophoretic administration of cytotoxic therapies to solid tumors. *Sci Transl Med.* 2015; 7 (273): 273ra14.
18. Lemos CN, de Souza JG, Simao PS, Lopez RF. Iontophoresis Improved Growth Reduction of Invasive Squamous Cell Carcinoma in Topical Photodynamic Therapy. *PLoS One.* 2016; 11 (1): e0145922.
19. Souza JG, Gelfuso GM, Simao PS, Borges AC, Lopez RF. Iontophoretic transport of zinc phthalocyanine tetrasulfonic acid as a tool to improve drug topical delivery. *Anticancer Drugs.* 2011; 22 (8): 783-93.
20. Toyoda M, Hama S, Ikeda Y, Nagasaki Y, Kogure K. Anti-cancer vaccination by transdermal delivery of antigen peptide-loaded nanogels via iontophoresis. *Int J Pharm.* 2015; 483 (1-2): 110-4.
21. Patane MA, Cohen A, From S, Torkildsen G, Welch D et al. Ocular iontophoresis of EGP-437 (dexamethasone phosphate) in dry eye patients: results of a randomized clinical trial. *Clin Ophthalmol.* 2011; 5: 633-43.
22. Chopra P, Hao J, Li SK. Sustained release micellar carrier systems for iontophoretic transport of dexamethasone across human sclera. *J Control Release.* 2012; 160 (1): 96-104.
23. Fulvio Foschini, Pierre Roy, Edoardo Stagni, Giovanni Cavallo, Giulio Luciani. Corneal delivery of cross-linking agents by iontophoresis for the treatment of keratoconus and related ophthalmic compositions. Sooft Italia Spa. 2011.
24. Bhatia G, Banga AK. Effect of modulated alternating and direct current iontophoresis on transdermal delivery of lidocaine hydrochloride. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 537941.
25. Okuno M, Takahashi Y, Isowa K, Machida Y. Effect of iontophoresis and switching iontophoresis on skin accumulation of ketoprofen. *Biol Pharm Bull.* 2008; 31 (3): 487-92.
26. Cubayachi C, Couto RO, de Gaitani CM, Pedrazzi V, Freitas Od et al. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2015; 136: 1193-201.
27. Yamamoto R, Takasuga S, Yoshida Y, Mafune S, Kominami K et al. In vitro and in vivo transdermal iontophoretic delivery of naloxone, an opioid antagonist. *Int J Pharm.* 2012; 422 (1-2): 132-8.
28. Uday K. Jain, Vilambi N R K Reddy, Bruce M. Eliash, Kevin John Carey, Vitaly Falevich. Shelf storage stable iontophoresis reservoir-electrode and iontophoretic system incorporating the reservoir-electrode. Vyteris, Inc. 2003.

29. Ghosh B, Iyer D, Nair AB, Sree HN. Prospects of iontophoresis in cardiovascular drug delivery. *J Basic Clin Pharm.* 2012; 4 (1): 25-30.
30. Zuo J, Du L, Li M, Liu B, Zhu W et al. Transdermal enhancement effect and mechanism of iontophoresis for non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Int J Pharm.* 2014; 466 (1-2): 76-82.
31. Calatayud-Pascual MA, Balaguer-Fernandez C, Serna-Jimenez CE, Del Rio-Sancho S, Femenia-Font A et al. Effect of iontophoresis on in vitro transdermal absorption of almotriptan. *Int J Pharm.* 2011; 416 (1): 189-94.
32. Khademi Kalantari K, Zeinalzade A, Kobarfard F, Nazary Moghadam S. The effect and persistency of 1% aluminum chloride hexahydrate iontophoresis in the treatment of primary palmar hyperhidrosis. *Iran J Pharm Res.* 2011; 10 (3): 641-5.
33. Xu TH, Chen JZ, Li YH, Wu Y, Luo YJ et al. Split-face study of topical 23.8% L-ascorbic acid serum in treating photo-aged skin. *J Drugs Dermatol.* 2012; 11 (1): 51-6.
34. Nair AB, Kumria R, Al-Dhubiab BE, Attimarad M, Harsha S. Noninvasive sampling of gabapentin by reverse iontophoresis. *Pharm Res.* 2015; 32 (4): 1417-24.
35. Varadharaj EK, Jampana N. Effect of potassium present in stratum corneum during non-invasive measurement of potassium in human subjects using reverse iontophoresis. *Skin Res Technol.* 2016; 22 (1): 89-97.
36. Ching CT, Chou TR, Sun TP, Huang SY, Shieh HL. Simultaneous, noninvasive, and transdermal extraction of urea and homocysteine by reverse iontophoresis. *Int J Nanomedicine.* 2011; 6: 417-23.
37. Ita K. Perspectives on Transdermal Electroporation. *Pharmaceutics.* 2016; 8(1).
38. Blagus T, Markelc B, Cemazar M, Kosjek T, Preat V et al. In vivo real-time monitoring system of electroporation mediated control of transdermal and topical drug delivery. *J Control Release.* 2013; 172 (3): 862-71.
39. Ita, K. Transdermal Delivery of Drugs with Microneedles-Potential and Challenges. *Pharmaceutics.* 2015; 7 (3): 90-105.
40. Ching CT, Yong KK, Yao YD, Shen HT, Hsieh SM et al. A new approach for noninvasive transdermal determination of blood uric acid levels. *Int J Nanomedicine.* 2014; 9: 3069-76.
41. Jorge LL, Feres CC, Teles VE. Topical preparations for pain relief: efficacy and patient adherence. *J Pain Res.* 2010; 4: 11-24.
42. Donnelly RF, Garland MJ, Alkilani AZ. Microneedle-iontophoresis combinations for enhanced transdermal drug delivery. *Methods Mol Biol.* 2014; 1141: 121-32.